

Toxoplasma gondii のマウスに於ける 実験的感染に関する知見補遺

(附) 精神薄弱児に於ける皮膚反応成績

長崎大学風土病研究所病理部 (主任: 登倉登教授)

長崎大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 三谷靖教授)

長崎刑務所医務部 (主任: 矢次万里博士)

立 石 博
たて いし ひろし

Contributions to the Study of Experimental Infection with *Toxoplasma gondii* of Mice. Appendix: Skin test by Toxoplasmin in feeble-minded children. Hiroshi TATEISHI. Pathological Department, Research Institute of Endemics, Nagasaki University (Director: Prof. N. TOKURA), Gynecological and Obstetrical Department, Medical Faculty, Nagasaki University (Director: Prof. Y. MITANI), and Medical Office, Nagasaki Prison, Isahaya (Director: Dr. med. M. YATSUGI).

この論文の一部に就いては、1959年11月1日(久留米)、日本寄生虫学会第12回南日本支部大会に於いて口演発表した。

緒 言

Toxoplasma gondii NICOLLE and MANCEAUX 1908 は、最初、北アフリカに於いて、NICOLLE and MANCEAUX (1908) によつて、Gondi (*Ctenodactylus gundi*) という啮齒類から発見されたものであるが、爾來、兎、鼠、犬、狸、豚などの家畜及び野獣並びにアヒル、カナリヤ、ハト、カラス、ノジロ、ノジコなどの鳥禽類の属種に亘つて検出され、宿主非特異性 (Wirtsunspezifität, WESTPHAL, 1953) を示し、冷血動物にも寄生し得ることが知らるに至つた (KOZAR 1952; MANWELL 1953). *Toxoplasma cuniculi* SURENDOR 1908, *Toxoplasma rattii* SANGIORI 1914; *Toxoplasma pyrogenes* CASTELLANI 1914, *Toxoplasma hominis* WOLF, COWEN and PAIGE 1914 は同種異名と見做されているが、WINSSER (1952) が鳥類に見た1種だけは別種と考えられている (PIEKARSKI 参照)。なお、分離された動物によつて、*canis* (犬)、*musculi* (甘日鼠)、*caviae* (海狸) 等の種名がつけられたこともある。*Toxoplasma* は、 $1.5 \sim 4 \times 2 \sim 7 \mu$, toxòn (弓) と名づけられたように、大体に於いて、弧状を呈する原虫であるが、半月形、卵形、球形、林檎の種子のような形態

を生じ、組織及び体液に於いては自由型 (free form) が見られ、組織細胞内に於いては分裂増殖して偽胞嚢 (pseudocyst) を形成する。孵化鶏卵培養の報告もある。分類学上の位置は未決定であつて、最初、*Leishmania* 属に入れられ (NICOLLE and MANCEAUX 1908)、後年、*Sporozoa* 綱が提唱され (HOARE 1949)、近年、*Leishmania* 属にするのがよいという説が再提言されている (WESTPHAL 1953)。感染媒介動物 (vector) も確認されていない。

Toxoplasma の人体感染は、JANKU (1923) により最初に報告され、TORRES (1927), WOLF and COWEN (1937), WOLF, COWEN and PAIGE (1939), WOLF (1940), PINKERTON and WEINMAN (1940), PINKERTON and HENDERSON (1941), PAIGE (1942), GUIMARAES and MEYER (1942) 等によつて小児及び成人に漸次に確認され、CALLAHAN, RUSSEL and SMITH (1946) によつて胎内感染幼児18例の病理学的検索の成績が報告され、APPLEBAUM (1947/48) は46例に就いては叙述し、KEEN (1948) は27例を剖検によつて確認し、SABIN (1942), WEINMAN (1944), CALLAHAN, RUSSEL and SMITH (1946) 等によつて綿密な綜説も発表された (BELDING 参照)。

Toxoplasma が世界的 (cosmopolitan) と言つてもよい広汎な分布を示すことが斯うして知られた。

Toxoplasma の人体感染は、普通、成人に於いては不顕症であつて、主要寄生部位は淋巴節であるが (SUM 1941; ROTH and PIEKARSKI 1959), 胎内感染を受けた新生児又は小児に於いては、脈絡膜網膜炎 (chorio-retinitis), 網膜浮腫, 視神経萎縮又は盲目, 脳水腫, 小脳症, 脳石灰化, 脳髓炎, 痲呆などが見られ, 新生児重症黄疸 (Icterus gravis neonatorum) を呈することもあり, また, 脳膜炎或いは脳炎様の発熱, 嘔吐, 痲癢又は痲痺を發することもあるという (SABIN 1941).

Toxoplasma 感染の診断は, *Toxoplasma* の検出が第一義であることは言うまでもないが, 補助的手段として, 1) FRENKEL (1948/49) の *Toxoplasmin* による皮膚反応, 2) SABIN and OLITZKY (1934) の中和試験, 3) WARREN and RUSS (1948), WESTPHAL (1951/52), PIEKARSKI (1952) の補体結合反応, 4) SABIN & FELDMAN (1948) の色素試験が用いられている。長岡等 (1956) は, *Toxoplasma* の鏡検的検査に於いて, 7種の固定液と11種の染色液とを比較検討した結果, 塩酸アルコール固定によるメチレン青染色がギムザ染色に優ることを知つたと報告している。

Toxoplasmin に就いては, 我国でも, 香川・常松等 (1954) によつて詳細な研究と観察が行われている。治療に於いては適確な薬剤は知られていない。管内試験 (in vitro test) に於いては, atabrine のような acridine 誘導体が最有効であるが, potassium antimony tartarate, mapharsen, optochin は長時間の作用で有効であり, sulfathiazole 及び sulfapyridine は無効であつたという (WARREN, D. and SABIN, A. B., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 51: 15, 1942).

動物試験に於いては, penicilin は無効であつて, (AUGUSTINE, D. L., WEINMAN, D. & McALLISTER, J., Science, 99:19, 1944), また, streptomycin, chloroquine, sulfamylon, theophylline, toluidine blue, p-aminobenzoic acid も無効であることが知られている (CROSS, J. B. and ANIGSTEIN, L., Texas Rep. Biol. Med., 6:260, 1948). Atabrine 等は, in vitro では有効であるに拘らず, 治療効果は認められず, sulfathiazole は投与期間中だけは発育阻止が認められるという (SABIN, A. B. & WARREN, J., Proc. Exp. Biol. Med., 51:19, 1942). また, sulfathiazole の適当量を食餌に混じて給与して, RH 株のマウス感染が防禦されたという報告もある (SUMMERS, W. A., Pro. Soc. Exp. Med. Biol.,

66:909, 1947). しかし, 急性症状が抑圧されるだけで, 感染が除去されたのではなく, 愛染マウスは保虫者 (carrier) になる場合もあることも観察されている (WEINMAN, D. and BERNE, R., J. Amer. Med. Soc., 124:6, 1944). EYLES and COLEMAN (1953) は, マウスに於いて, sulfonamides の比較的の効果, sulfadiazine と daraprim との協働作用の強いことを認めている。

人体感染に於いては, sulfonamides が急性型に対しては幾分か有効なこともあるが, 亜急性型及び慢性型に対しては無効であり, chloromycetin, aureomycin, subtilin, bacitracin, paludrine, nicotinic acid, p-aminosalicylic acid が無効であつたことが報告されている (BIELING 参照)。

我が国に於いては, 城野・松本・他 (1958) の実験があつて, EYLES and COLEMAN (1953) の成績が追認され, 苗加 (1958) は, *Toxoplasma* の組織培養に於いて, sulfaisoxazole 及び sulfaisomizine に発育抑制効果を認めたが, aureomycin 及び terramycin が一層効果的であつたと報告している。また, 瀬長 (1956) は, 感染マウスの腹腔洗滌液を加温処理して, これを供試動物の腹腔内に接種すれば, 或程度, マウスに於いては生存期間の延長が見られ, モルモットでは斃死しないものもあると報告しているが, このように入験的研究に於いて慢性感染の動物を獲ることは興味ある企画であると言わねばならない。

感染径路に就いては, 確実には知られていないが, 仮説として, 1) 感染動物の食用, 2) 感染動物の糞便で汚染された食物の摂取, 3) 感染動物又は病的材料による泡沫感染又は接触感染, 4) 吸血昆虫による媒介等の説が考えられている (WEYER 1951; PIEKARSKI 1950; BLANC, BRUNEAU and CHALAUD 1950; JACOBS, JONES & MEKTON 1950~1952). しかし, 岩見等 (1956) は, *Toxoplasma* 感染のマウスの糞尿の感染性を認めなかつたと言つている。胎内感染の実在に就いては幾多の信拠すべき報告がある。

我が国に於いては, 人体感染に就いて, 笠原・石田 (1954), 宮川等 (1954/55), 長谷川・常松等 (1954) による啓発的な報告に始まり, 和泉・古賀・山尾 (1957) は長崎に於いて確証された女児の1例を経験し, 宮崎・平岡 (1957/58) は九州に於ける10例の検出例を報告している。しかしながら, 動物から発見したと言ふ報告は, 明治時代から散見されるのであつて, 峯 (1910) が土竜の肝臓から発見して以来, 平戸 (1939) が北海道の狸から, 藤原 (1941) がメジロ, ノジロ,

ウソ等の野鳥から、浜田(1948)が北海道の犬から、山本等(1954)が猫と犬から、石田(1954)、松林(1956)が家鼠及び野鼠から検出し、宮川等(1956)が病鶏から検出し、松林等(1957)の豚からの検出も報告されているが、このような調査は動物から人間への伝染を考える上で重要な意味を持つている。中条(1956)がインドネズミノミ、ヤマトネズミノミ、アカイエカ、イエバエ、オウキンバエ等による伝播の実験的研究を行い、村本(1956)はゴキブリ体内の虫体の消長を観察して、興味ある所見を発表している。

Toxoplasma の胎内感染に関する実験的研究は、WILDFÜHR(1954)によつて報告されているが、それによれば、接種感染ラツテから生まれた仔の中、8頭の陽性に対して19頭の陰性があり、また、同一感染母体から生まれた仔にも感染されたものと然らざるものがあることが知られる。また、出産後生育した仔に就いては、SABIN-FELDMAN 反応は8頭の陽性と10頭の陰性が見られ、マウス接種試験では3頭の陽性と4頭の陰性の成績が見られたという。

人体感染に於ける病理組織学的所見に就いては、ESSBACH(1954)の詳細な叙述があるが、マウス感染の場合は余り詳しく書かれていない。木平(1956)は、経口的及び腹腔内接種感染マウスに於いて、肝臓、肺臓、脾臓に血管拡張、鬱血、病的増殖、萎縮、細胞核の破壊及び消失、壊死等が見られ、腎臓、心臓、脳、胃腸に退行性病変を認め、子宮、卵巣、睪丸には異常はないと言つている。著者は、マウスの実験的感染に於いて、病理組織学的に胎内感染の可能性を窺い、また、胎児感染の有無を知るために接種試験を併用して、この研究を企てたのであるが、なお、二三の薬剤の効果を知るべく若干の実験を附加した。

実 験

実験1：接種マウスに於ける感染経過

Toxoplasma gondii は、東京大学伝染病研究所及び九州大学医学部寄生虫学教室から分譲を受けたRH株を使用し、毎回、dd-k 純系マウスに接種 4~5日の後、2.0ccm の滅菌生理食塩水を以つて腹腔を洗滌し、吸引して得た液中に虫体を確認し、その 0.2~0.3ccm を次代マウス腹腔に継代接種して保存した。

実験に当たつては、Thoma の血球計算盤を以つて接種感染マウスの腹腔洗滌液の虫体数を測定し、生理食塩水で稀釈し、1.0ccm 中に10万虫体前後として、その 0.5ccm 宛を新鮮マウス腹腔内に接種し、第1日から斃死までの経過を観察すると同時に、毎回、任

意に感染マウスの一部を取りあげ、エチル・エーテルを吸入させて死に至らしめ、解剖学的に直接に腹水で汚染される事のない各臓器を取り出して、1.5ccm の生理食塩水中で圧挫して糜状とし、これを3頭の新鮮マウスの腹腔内に注射し、感染成立の有無を検索した。また、感染マウスの諸臓器は、病理組織学的検査を行なうために、10%フォルマリン液固定、パラフィン包埋、切片標本を作り、ヘマトキシリン・エオジン染色法を施して鏡検した。

実験成績：一

1) 臨床所見から観た感染経過：

Toxoplasma 接種から斃死に至るまでの間、日を逐つて、感染マウスの外見上の変化を観察すると、第1日(翌日)までは格別の病状は認められないが、第2日は食欲減退の徴が現われ、運動も少々緩慢になり、第3日に至れば、食欲減退が著明になり、静止して刺戟を与えねば運動せず、呼吸は少々粗となり、体毛の光沢も失われて来るのが認められる。第4日には腹部の膨満が現われ、呼吸困難の所見を呈し、運動は殆ど行わず、食餌は僅かに摂取する程度であつて、角膜の光沢は減退し、眼瞼を閉じ、外的刺戟に緩慢に反応するに過ぎない。こうして、第5日には供試マウスの一部が斃死し、第6日には全例が斃死するのであるが、dd-k 純系マウスの *Toxoplasma* に対する抵抗性の個体差は余り認められないと思つてもよい。

2) 剖検所見：

接種後第1日までは、臨床所見と同様に格別の変化は認められないが、第2日に至れば腹水の増量の傾向とともに肝臓及び脾臓も軽度に腫大しているのが認められる。脳、肺、心臓等には著変を認め難い。第3日になると、腹水は急激に著明に増量し、淡黄褐色を呈して粘稠性を帯び、帯黄白色の雲絮状の浮遊物が数個混ざつているが、これは各種上皮細胞及び白血球に偽胞嚢(pseudocyst)又は自由形(free form)の虫体を含む集塊である。肝臓は軽度の腫大を示すに過ぎないが、脾臓は大略 1.5~2 倍程度の腫大が認められ、この表層部に白苔の附着している個所が見られる。腎臓は特に腫大の傾向はないが、暗赤褐色を帯び、鬱血或いは浮腫の存在を思わせる。脳、心臓等には特別な変化は認められないが、胸腔には淡黄色透明の滲出液があり、肺臓には軽度の萎縮及び充血が現われて来る。腸管は少々縮少しているのが認められる。第4日に至れば、腹水は益々増量し、雲絮状浮遊物も大きさを増し

て小塊状となり、粘稠性も強くなつて来る。肝臓は腫大が著明に認められ、表面には白苔が附着し、軽度の褪色が認められる。脾臓の腫大は特に著しく、表面の白苔を増して来る。腎臓の鬱血及び浮腫の状態は前日と殆ど変わらない。腸管の萎縮は、前日のように認められるが、これは食餌摂取量が少ないために起きた生理的現象と思われる。胸腔滲出液は増量し、肺臓には軽度の縮小及び充血が認められ、炎症の存在を思わせる。脳、心臓等には、肉眼的の変化は殆ど認められない様である。第5～6日に於いては、腹水は益々粘稠性を増し、肝臓は約1.5倍に腫大し、脾臓も2～3倍に腫大し、両者共に表面の白苔を増して来るが、全体として、暗赤色調を帯びて来る。腸管の萎縮は殆ど変わらず、胸腔滲溜液も増量し、肺臓の萎縮及び充血が相当強度に見られるが、脳及び心臓には肉眼的変化は認め難い。

3) 接種試験：

Toxoplasma の実験的感染マウスに於ける各臓器への浸淫状態を観察するために、腹腔内接種後、毎日、感染マウスの一部を剖検し、腹水中の虫体に触れない各臓器及び胎児を取り、1.5ccmの生理食塩水中で圧挫して粥状として、それを新鮮マウス3頭の腹腔内に注入し、場合によっては第4代まで腹水を以つて盲目接種を続行して、感染の存否を検し、表1に示す成績を得た。

表1 各臓器に於ける虫体出現率(接種試験)

検査日	脳	肺	血液	腹水	尿	胎児
第1日	1/23	2/23	2/23	10/10	0/23	
	4.3%	8.7%	8.7%	100%	0%	
" 2 "	2/25	4/25	5/25	10/10	0/15	
	8.0%	16.0%	20.0%	100%	0%	
" 3 "	18/23	8/23	20/23	10/10	0/10	
	78.3%	34.8%	87.0%	100%	0%	
" 4 "	21/26	14/26	24/26	10/10	0/10	1/19 5.3% 乃至 3/19 15.8%
	78.3%	53.8%	92.3%	100%	0%	
" 5 "	19/21	17/21	20/21	多数	0/10	15.8%
	90.5%	81.0%	95.2%	100%	0%	

腹水には翌日から斃死に至るまで全例に於いて虫体の出現が見られた。脳、肺臓及び血液には、少数例には翌日から虫体の存在が認められ、第3日以降に於いて

て出現率が急激に上昇している。これは臨床所見及び剖検所見と一致している。組織標本の腎臓には虫体の侵襲が見られるのであるが(後述)、尿接種試験に於いては、接種翌日から斃死に至るまで、感染を起こす虫体の出現は証明されなかつた。肝臓、腎臓、脾臓等の各臓器は、2%マキユロクロム水溶液、0.5%ヨードチンキ、0.1%昇汞水、5%石炭酸水、5%クレゾール液、70%アルコール等で処理後、滅菌生食塩水で洗滌しても、なお腹水から附着したと思われる表層の虫体の残存を認めたので、接種試験には使用しなかつた。また、第5日に3頭の胎児を混ぜて一緒にした乳剤から感染を起こしているの、この場合、1頭乃至3頭の胎児は虫体を保有していた筈であるが、第4～5日合計して他の16頭の胎児からは接種陰性であつたから、感染マウスの胎児は1/19乃至3/19の感染率を示したと云えるであろう。しかし、1頭の胎児の保有する虫体は、成熟マウスを感染させるだけの数が足りないということもあり得るので、胎児感染率を接種試験で決定することは困難なかも知れない。

4) 病理組織学的所見：

Toxoplasma の実験的感染マウス各臓器及び胎児に於ける出現率をヘマトキリン・エオジン染色を行なつた組織切片標本に就いて検索した。

表II 各臓器に於ける虫体出現率(組織標本)

検査日	脳	肺	肝	腎	脾	子宮	胎児
第3日	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3	1/3	0/5
	0%	0%	33.3%	0%	66.7%	33.3%	0%
" 4 "	0/3	1/3	2/3	2/3	5/6	7/8	0/5
	0%	33.3%	66.7%	66.7%	83.3%	87.5%	0%
" 5 "	0/5	1/3	6/7	3/4	8/8	16/16	3/14
	0%	33.3%	85.7%	75.0%	100%	100%	21.4%

表IIに示す如く、*Toxoplasma* は肝臓、腎臓、脾臓、子宮等には非常に高率に発見された。脳には虫体は発見されなかつたが、脳乳剤接種試験で感染を起こしたのであるから、sterile というわけではなく、切片標本によつて虫体を検索することの困難さを語るだけのことである。肺臓に就いても同様のことが云えるであろう。腎臓には少々高率に見られたが、尿接種試験の陰性結果と照らし合わせて、*Toxoplasma* には腎臓透過性がないと考えてもよいであろう。一方、組織学的変化を

観ると、各臓器共、全体的に相当強い鬱血及び浮腫の像が見られるのであつて、各臓器別の所見を叙述すれば次のようになる。

肝臓：

皮膚の直下に沿つて、偽好エオジン白血球が僅かに存在し、淋巴球及び組織球を主体とする細胞浸潤の像が見られ、稍々深部に小結節状の細胞浸潤巣があつて、これには類上皮細胞様に変化したものが混在していることもあり、壊死化の部分も認められる。また、中心静脈の著明な鬱血があり、皮膚では門脈枝の強い鬱血及び拡張が認められ、皮膚及び小結節状の細胞浸潤巣には、*Toxoplasma* の桑実状の偽胞囊 (pseudocyst) が散見される。

腎臓：

皮膚並びに皮質と髄質の境界に近い皮質の間質には、淋巴球及び組織球の少数から成る軽度の初期の細胞浸潤巣が稀に見られる。この部位に相当する皮膚には Pseudocyst が認められる。細尿管主部の上皮には、脂肪変性が見られ、全体的に著明な鬱血が見られる。

肺臓：

気管支上皮細胞の部分的増生が肺胞間質に認められる他、軽度の細胞浸潤があり、非常に強い鬱血及び出血が見られるが、これは普通の炎症性変化であつて、虫体の発見は極めて困難であつた。なお、肺胞内に巨大細胞が散在しているが、*Toxoplasma* の毒性によるものか否かは明かでない。

脾臓：

外部から侵入したのか、血行性に移行して来たのかは明かでないが、皮膚の毛細血管腔には軽度の細胞浸潤を伴つて、相当数の Pseudocyst が見られ、その結果、局所的に皮膚の肥厚部分が存在する。表面には相当広範囲の壊死巣が形成されており、この附近の毛細血管には、特に Pseudocyst が多く、単核性細胞や類上皮細胞の浸潤が認められ、free form の虫体も散在している。脾髄には塊状の巨大核細胞の浸潤が諸所に見られ、髄質細胞の核分裂像を認めるが、これらの変化がトキソプラズマ症に特異的なものであるかどうかは明かでない。淋巴濾胞は鬱血性及び浮腫性の像を呈し、濾胞全体の萎縮が著明である。要するに、脾臓に於ける病的変化は著明であつて、Pseudocyst が脾髄に存在するばかりでなく、淋巴濾胞にも数個の虫体が発見される。

脳：

脳実質に於いては、軽度の鬱血及び浮腫が存在するが、細胞浸潤等の著明な病的変化は認められない様である。脳膜には比較的強い炎症性変化がある様に思われるが、それにしても、他の臓器に比して変化は軽度である。

子宮：

子宮にも強い鬱血像が認められる。子宮筋層及び漿膜下には、結節状或いは瀰漫性に壊死化を伴つた細胞浸潤があり、この中には多数の Pseudocyst が存在する。細血管腔、主として毛細血管腔にも多数の Pseudocyst が認められるが、*Toxoplasma* は細血管腔を中心として周辺に拡散して行く様に思われる。毛細血管の周辺には、大単核球、組織球性の細胞浸潤が認められ、*Toxoplasma* の大部分は大単核球に侵入し、一部は組織球性細胞の中で発育し、分裂増殖の結果、Plasmodium 様の Pseudocyst を形成すると思われる。*Toxoplasma* の浸淫が強くなると、血管梗塞を起こし、そのために発生したと思われる広範囲の壊死巣が子宮内の諸所に見られる。また、卵管から卵巣にかけての旁結合織にも強い細胞浸潤を認め、Pseudocyst も多数存在する。

胎児及び附屬物：

妊娠初期特に早期に於いては、子宮内で死亡した胎児はその附屬物と融合し、壊死化の像を呈し、浮腫状となり、次第に吸収されつゝある像を呈する。この中には石灰沈着を来たした多数の Pseudocyst が散在する。壊死を起こした部分には白血球を主体とした細胞浸潤が見られる。妊娠後期の胎児に於いては、肝臓に数個の Pseudocyst が認められるが、これに対する組織反応は余り明かでない。

胎盤には著明な鬱血及び浮腫が認められ、巨大核細胞、組織球及び白血球の浸潤が著明であつて、*Toxoplasma* は毛細血管腔内に認められる。要するに、子宮及び胎盤の病変は著明であつて、当然、血行性に胎盤を通じて虫体が胎児に移行し、それによつて死産又は流産又は胎内感染の起こり得る可能性は、病理組織学的にも充分考えられることである。

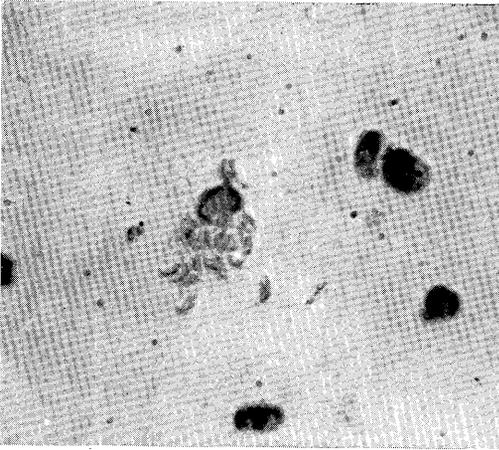
実験Ⅱ：実験的トキソプラズマ症に及ぼす各種薬剤の影響

実験方法：

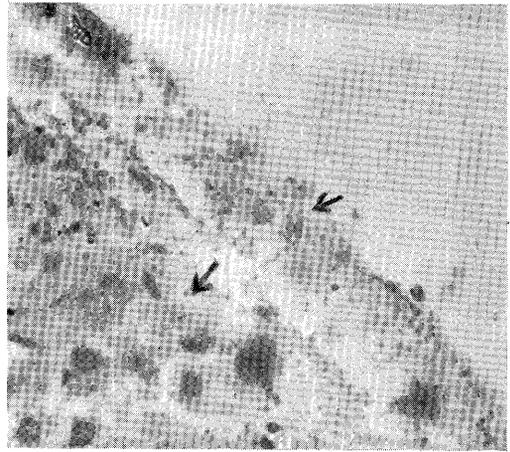
Toxoplasma gondii RH 株の5万前後の虫体を20g前後の dd-k 純系マウスの腹腔内に接種し、翌日から

附

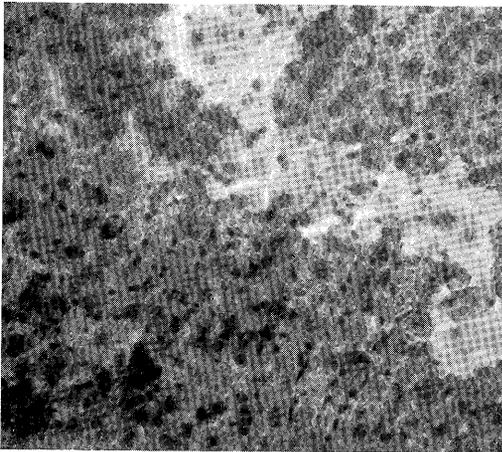
図



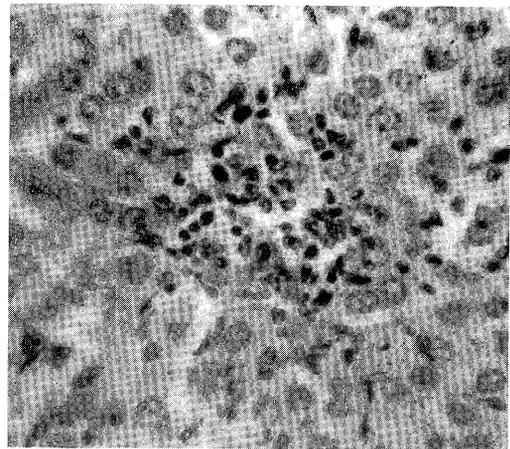
附図 1. 腹水中のトキソプラズマ



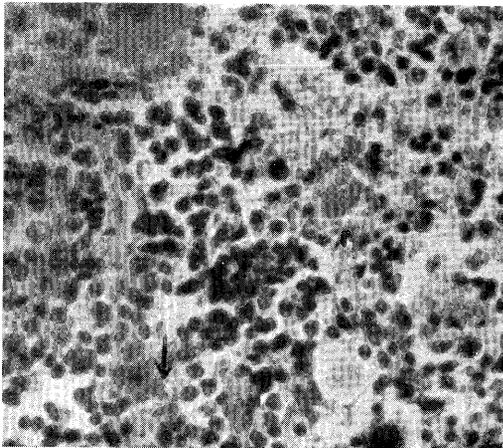
附図 2. 肝臓皮膜附近のトキソプラズマ
Pseudocyste



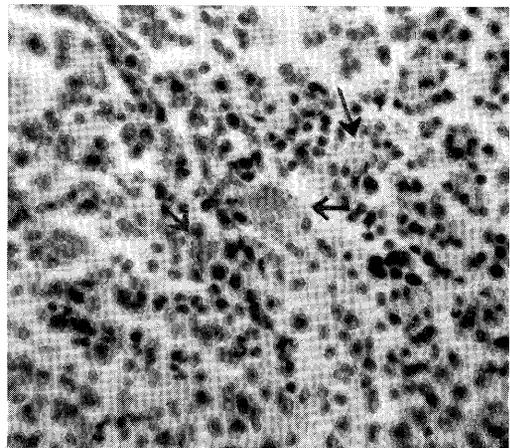
附図 3. 肝臓中心静脈附近の細胞浸潤像



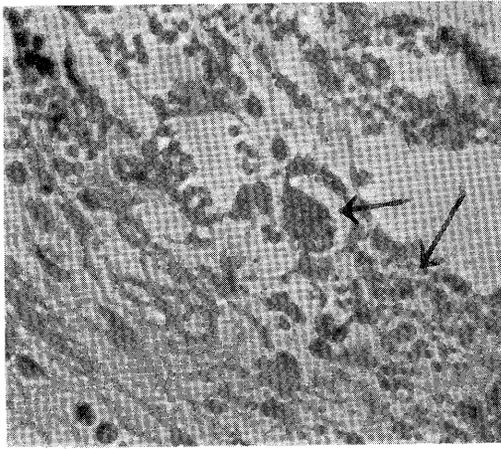
附図 4. 肝臓実質部に於ける細胞浸潤像



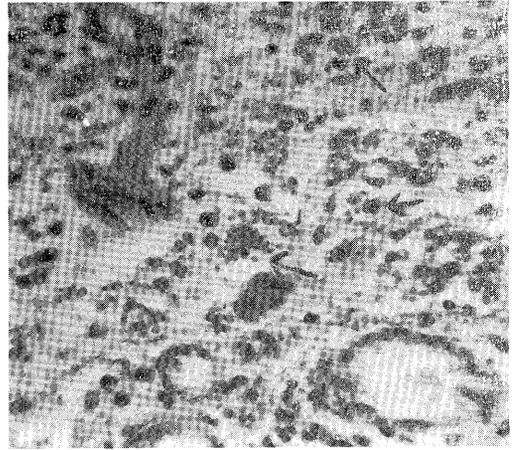
附図 5. 脾臓に於けるトキソプラズマ
Pseudocyste



附図 6. 脾臓に於けるトキソプラズマ
Pseudocyste



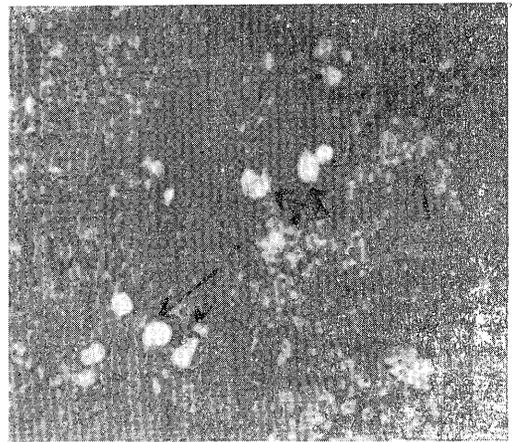
附図7. 子宮毛細血管腔に於けるトキソプラズマ
Pseudocyste



附図8. 子宮リンパ腔内のトキソプラズマ
Pseudocyste



附図9. 子宮筋繊維内に於けるトキソプラズマ
Pseudocyste



附図10. 妊娠初期胎盤内の石灰沈着を起こした
トキソプラズマPseudocyste

斃死に至るまで、連日次記の薬剤を腹腔内に注射して、転帰を観察した。対照マウスの生存日数は、個体差が少なく、平均5.5日と見られたので、試験マウスに於いて、5.5日を基準として、生存日数の延長又は短縮を判定した。

実験成績：

1) トリコサミン (Trichosamin)

Trichosamin (名精産業) は、1g中500mgの2-acetylamino-5-nitrothiazole (aminotrozole) を含有する顆粒であるが、それを生理食塩水で加温溶解し、5mg/ccの溶液として腹腔内に注射した。1mg投与の場合は何等の効果は見られない。2mg投与の場合は生命を救うには至らなかつたが、40頭中、27頭(67.5%)に24時間の生存期間の延長が見られ、5頭(12.5%)に48時間のそれが見られた。斃死マウスの腹水中には、勿論多数の虫体が認められたが、対照に較べて増殖が30%程度に抑制されているようであつて、腹水の粘稠性も少なく、腹水量も一般に少なかつた。しかし、5mg投与の群では、腹水中の虫体の増殖は対照に比して幾分か抑制されていた様であるが、生存期間は15例中12例(80%)に於いて、平均約24時間の短縮が認められ、薬剤の毒性の影響が考えられた。一方、隔日2mg宛注入した場合は、30例中19例(63.3%)に約12時間の生存期間の延長が見られた。

2) レダキン (Lederkyn)

Lederkyn (Lederle) は、sulfamethoxy-pyridazine (3-sulfanil-amido-6-methoxy-pyridazine) の純末であつて、これを10mg/ccの生理食塩水溶液として実験に供したが、3mg及び5mg宛注入した各群では、各別の効果は見られなかつた。7mg宛注入した場合には対照に比して14~20時間程度生存期間が延長し、腹水中の虫体の増加も幾分か少ない様に思われた。また、1週間前から毎日5mg宛投与した後、Toxoplasmaを接種した例では、対照と何等の差異を認めなかつた。

3) ナイトロミン (Nitromin)

Nitromin (吉富) は、methyl-bis-(β -chloroethyl)-amino-N-oxide hydrochloride を50mg/5cc含有の注射薬であるが、これを0.1mg/ccの生理食塩水溶液として腹腔内に注入した。0.01mg投与の群では対照との差異は殆ど見られなかつた。0.05mg及び0.1mg宛の場合は、対照に比して12~36時間の生存期間の短縮が認められ、腹水中の虫体の増殖率が亢進する様であつたが、腹水の粘稠性は低下し、細胞性成分の滲出が抑制されたかに考えられた。

4) レゾヒン (Resochin)

Resochin (Bayer) は、5cc中250mgの7-chloro-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamin o)-chinoline-diphosphate (chloroquinine-diphosphate) を含有する注射薬であるが、これを生理食塩水を以つて10倍に稀釈して用いた。1mg及び2mg注入の群では特別な効果は認められなかつた。5mg投与の群では、25例中16例(64%)に於いて12~18時間生存期間の延長が見られたが、効果は云うに足りない。

5) 其他の薬剤

上述の薬剤の他、カチーフ(Kativ: vitamin K), スチブナール (Stibnal), マイシリン (Mycillin), アクロマイシン V (Achromycin V) 等による影響を見たが、格別の効果を期待し得なかつた。しかし、継代接種中に偶然侵入した雑菌を抑圧するためには、アクロマイシン V及びマイシリンは極めて有効であつた。

要するに、著者の実験に関する限り、レダキン、トリコサミン、レゾヒン等は、実験的トキソプラスマ症の感染動物の生存期間を幾分か延長させたに過ぎず、感染防止又は治療効果は全然認められなかつた。

実験Ⅲ：精神薄弱児に於けるトキソプラスミン皮内反応

長崎大学医学部神経精神医学教室に於ける精神薄弱児調査の一部に協力する機会を与えられ、長崎市及び諫早市に居住する満6才から15才迄の精神薄弱児71名に就いて、トキソプラスミン皮内反応を試みた。東京大学伝染病研究所製作の抗原液を九州大学医学部寄生虫学教室から分譲を受けて使用した。

実験方法：

前夜入浴せしめた被検児童の右前腕内側皮内に抗原液0.1ccmを注射し、24時間後及び48時間後に発赤及び浸潤の状態を測定し、直径10mm以上の発赤の発現を以つて陽性とした。同時に左前腕内側皮内に0.1ccmの生理食塩水を注射して対照とした。

実験成績：

10日間隔で2回実験を反復した結果、71例中6例(8.4%)の陽性者を認め、これを年齢並びに性別に分けると、10歳(3/7), 12歳(1/6), 13歳(1/14), 15歳(3/6)となり、男(5/42), 女(1/29)となる。この陽性者全例に於いて、10日間の間隔をもつて3回腰椎穿刺を行い、髄液7~10ccmを採取し、3000r.p.m.・5分の遠心沈澱の沈渣を塗抹し、ギムザ染色を施して鏡検

するとともに、3頭の新鮮マウス腹腔内に4代まで腹水を以つて盲目接種して継代したが、1例も虫体を検出し得なかつたのは、技術上の不熟練に帰せられるかも知れない。

以上の如く、*Toxoplasma* の検出は不成功に終わったが、8.4%のトキソプラスミン陽性率が得られたし、また、宮崎・平岡(1956)が長崎県下の1少女から虫体を分離しているので、この6例の中にも実際にはトキソプラスマ症が存在するものと考えられる。なお、詳細に就いては、後日、同教室から発表されるであろう。

概 括

Toxoplasma gondii RH株の dd-K純系マウスに於ける実験的感染の経過を観察した。

1) dd-Kマウスは、*Toxoplasma* に対する抵抗力の個体差は少なく、例外なく接種後5~6日目に斃死した。

2) 剖検所見によれば、腹水は増量し、粘稠性となり、上皮細胞及び白血球並びに集落形と自由形の虫体を含む雲架状の浮游物を含む。脾臓、肝臓は腫大し、表面に白苔の附着を見る。腎臓は鬱血及び浮腫を示し、肺臓は萎縮して充血があり、胸腔には淡黄色の透明な滲出液が溜溜し、腸管は極度に縮小している。心臓及び脳には肉眼的変化は認められない。

3) 感染マウスの腹水には接種の当日から斃死に至るまで虫体が消失せず、また、解剖学的に腹水に直接触れることのない臓器及び胎児並びに体液の接種試験によれば、脳、肺、血液の感染率は、最初1~2日は低いけれども、第3日以後は我然著明な上昇を示す。尿感染は最初から最後まで1例も認められなかつた。

3頭の胎児を混合挫砕した乳剤から新鮮マウスに感染を起こした1例があつた。

4) 切片標本に於ける虫体の存在は、脾臓及び子宮

には100%に認められ、肝臓及び腎臓には高率に認められるが、肺臓では検出が困難であり、脳では1例もなく、接種試験の成績と一致するとは限らない。腎臓には虫体が高率に認められるに拘らず、尿接種試験が陰性であるということは(前述)、*Toxoplasma* の腎臓透過性が否認されることを意味するであろう。胎児14例中3頭の肝臓に虫体が認められた。

5) 病理組織学的所見として、各臓器全体を通じて、鬱血、出血、浮腫が見られ、就中、脾臓、肝臓、子宮に於いて病変が著しく、細胞浸潤及び壊死が著明に認められる。妊娠初期殊に早期に於いて、胎児と胎盤は融合して壊死に陥り、石炭化した多数の偽胞囊の虫体が散在するのが認められた。これによつて、死産、流産、早産及び胎内感染の可能性が考えられた。

6) 実験的感染マウスの転帰に及ぼす諸種薬剤の影響を観察した。2mgのトリコサミンの連用によつて、24~48時間の生存期間の延長が見られ、7mgのレダキレンによつて14~20時間のそれが見られ、5mgのレゾヒンによつて12~18時間のそれが見られたに過ぎず、いずれも生命を救うに至らず、0.05~0.1mgのナイトロミンは反対に生命を短縮した(12~36時間)。

なお、実験的研究とは別であるが、6~15才の71名の精神薄弱児(男42名及び女29名)に就いて、トキソプラスミン皮内反応を試み、6例(8.6%)の陽性成績を得たが、それから虫体を検出することに成功しなかつた。

擧筆するに当たり、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師登倉登教授及び三谷靖教授並びに病理組織学的検索に御教示を賜つた林一郎教授に対して感謝の意を表するとともに、長崎大学風土病研究所長大森南三郎教授他教室員一同並びに長崎刑務所医務部長矢次万里博士他職員一同の御援助に衷心感謝する次第である。

参 考 文 献

- 1) 新井 博：*Toxoplasma*の毒力に及ぼす各種動物血清の影響。寄生虫学雑誌，6(5):466, 1957.
- 2) BELDING, D. V. : Textbook of Clinical Parasitology. Second Edition, New York, 1952.
- 3) CHAMBERLAIN, D. M., DOCTON, F. L. and COLE, C. R. : Toxoplasmosis. II. Intra-

uterine infection in dogs, premature birth and presence of organisms in milk. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 82(2) : 198~200, 1953.

4) CRAIG, C. F., FAUST, E. C. and MILLER, A. : Clinical Parasitology. Fifth Edition, London, 1951.

5) ESSBACH, H. : Die pathologische Anatomie

- der Toxoplasmose. WILDFÜHR, G., Toxoplasmose : 70~91, Jena, 1945.
- 6) EYLES, D. E. : *Toxoplasma* in the Norway Rat. J. parasit. , 38:226~229, 1952.
- 7) EYLES, D. E. and COLEMAN, N. : The relative activity of the common sulfonamides against experimental toxoplasmosis in the mouse. Amer. J. Trop. Med. Hyg. , 2(1) : 54~63, 1953.
- 8) EYLES, D. E. and COLEMAN, N. : Synergistic effect of sulfadiazine and daraprim against experimental toxoplasmosis in the mouse. Antibiotics and Chemotherapy, New York, 3(5):483~490, 1953.
- 9) EYLES, D. E. , GIBSON, C. L. COLEMAN, N. , SMITH, C. S. , JUMPER, J. R. and JONES, F. E. : The prevalence of toxoplasmosis in wild and domesticated animals of the Memphis pigeon. Amer. J. Trop. Med. Hyg. , 8:505~510, 1959.
- 10) FELDMAN, H. A. : The clinical manifestation and laboratory diagnosis of toxoplasmosis. Am. J. Trop. Med. Hyg. , 2:420~428, 1953.
- 11) FELDMAN, H. A. : Laboratory methods of incurrent use for the study of toxoplasmosis Arch. Ophth. , 3:1~11, 1954.
- 12) FELDMAN, H. A. and SABIN, A. B. : Skin reactions to toxoplasmic antigen in people of different ages without known history of infection. Pediatrics, 4:798~804, 1949.
- 13) GARIN, J. P. : Toxoplasmose experimentale aigue de la souris. Echec du traitement par la terramycine. Bull. Soc. Path. Exot. , 46 (3):325~327, 1953.
- 14) 浜田輔一 : 日本獣医師会雑誌, 4:339~342, 1939 (中条文献より引用)
- 15) 長谷川秀治, 常松之典, 田中信男, 他 : トキソプラスマの研究 . 1. 普通人及び動物のトキソプラスマ抗体保有率について. 日本細菌学雑誌, 8(6):455~458, 1954.
- 16) 平戸勝七 : 日本獣医師会雑誌, 1 : 544~552, 1939 (中条文献より引用).
- 17) HIRAOKA, T. : A Study of toxoplasmosis. 1. Kyushu J. Med. Sci. , 8:41~56, 1957. 2. ibid. , 9:22~37, 1958.
- 18) 岩見一郎, 中条悦次, 桑原千年, 他 : トキソプラスマ感染マウス尿中に於けるトキソプラスマ排泄状況. 大阪市立大学雑誌, 5(5):553~557, 1956.
- 19) 和泉成之, 古賀和彦, 山尾勝 : トキソプラスマ症. 臨床の日本, 3(2) : 94~104, 1957.
- 20) JACOBS, L. , FAIR, J. R. and BICKERTON, J. H. : Adult ocular toxoplasmosis. A preliminary report of a parasitologically proved case. Arch. Ophth. , 51:287, 1954.
- 21) JACOBS, L. and JONES, F. E., The parasitemia in experimental toxoplasmosis. J. Inf. Dis., 87:78, 1950.
- 22) JACOBS, L., MELTON, M. L. and JONES, F. E. : The prevalence of Toxoplasmosis in wild pigeons. J. parasit. , 38 (5) : 457~461, 1952.
- 23) 城野健次郎, 松本弘, 他 : *Toxoplasma* に対する各種薬剤の効力実験 (続報) . 衛生動物, 9 (2) 96, 1958.
- 24) 香川修事, 常松之典, 上塚恵美子, 他 : トキソプラスマに関する研究 . トキソプラスマミン皮内反応に就いて. 日本医事新報別刷 (1950号) , 10月16日, 1954.
- 25) 笠原四朗, 石田国男 : マウスに脾腫と腹膜炎を起こす原虫 (本邦に於ける *Toxoplasma* 分離の最初の報告) . 衛生動物, 5 (1~2) : 55, 1954.
- 26) 木平昌男 : *Toxoplasma* 経口摂取並びに腹腔接種による鼠臓器の影響に関する形態学的研究, 大阪市立大学雑誌, 5 (6) : 699~713, 1956.
- 27) KOZAR : Attempted adaptation of *Toxoplasma* of cold-blooded animals. Bull. State Inst. Marine and Trop. Med. 4 (1) : 23~28, 1952.
- 28) KOZAR, Z., WYSOKA, F. and SIKORSKA, S. : studies concerning peroral infection with toxoplasmosis. Bull. State Inst. Marine and Trop. Med. , 4(1):37~39, 1952.
- 29) KRAUSE, A. C. : *Toxoplasma* in tissues of man and pets. J. parasit. , 41,545~548, 1955.
- 30) 桑原千年, 中条悦次, 他 : 各種鼠類のトキソプラスマに関する感受性, 特に嚙トキソプラスマ現象に関する研究. 大阪市立大学医学雑誌, 5(2) : 208~213, 1956.
- 31) LAINSON, R. : Infection with *Toxoplasma* by oral route in the laboratory mouse, and subsequent involvement of the alimentary tract. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. , 48 : 282

- ~283, 1945.
- 32) MANWELL, R. D., BERNSTEIN, E. and DILLON, R. : *Toxoplasma* in frogs. J. Parasit. , 39(4):406~407, 1953.
- 33) MANWELL, R. D. , COULSTON, F. , BINKLEY, E. O. and JONES, V. P. : Mammalian and avian toxoplasmosis. J. Inf. Dis. , 76:1~14, 1945.
- 34) MANWELL, R. D. and DROBECK, H. P. : Mammalian toxoplasmosis in birds. Exp. Parasitol. , 2:221~235, 1951.
- 35) 松林久吉, 阿部道夫, 他. 静岡地方にて豚から検出された *Toxoplasma* 株. 日新医学, 44(7): 368 1957.
- 36) 宮川米次, 永堀善作, 宮川逸郎, 他 : 日本に於ける Toxoplasmosis. (1) 脳水腫患者の髄液に見た *Toxoplasma*. 診療の実際, 5(8):575, 1954. (2) 其の後に於ける脳水腫患者並びに病鶏よりの小体分離と其の性状. 寄生虫学雑誌, 4(2):179, 1955.
- 37) 宮川米次, 永堀善作, 篠原 進, 他 : 人体髄液より発見せる *Toxoplasma*. 日本細菌学会雑誌, 10(3):303, 1954.
- 38) 宮崎一郎, 平岡輝明 : トキソプラズマ症. 日本医事新報, 1697:41~44, 1956.
- 39) 宮崎一郎, 平岡輝明 : 日本でも注意すべきトキソプラズマ症. 日本医事新報別刷 (1722号), 4月27日, 1957.
- 40) 村本明 : ゴキブリ体内に於ける *Toxoplasma* の観察並びに排糞による鼠体内感染に関する研究. 大阪市立大学医学雑誌, 6(1):176~191, 1957.
- 41) 苗加文男 : *Toxoplasma gondii* に関する研究, I. II. 京都府立医科大学雑誌, 63(6):1041~1053, 1958.
- 42) 長岡良一 : *Toxoplasma* 腹腔内接種による鼠体血清蛋白像の変動に関する研究. 大阪市立大学医学雑誌, 6(12):1037~1050, 1957.
- 43) 長岡良一, 青木修, 他 : 各種固定液及び染色液によるトキソプラズマの形態観察. 大阪市立医学雑誌, 6(6):453~460, 1957.
- 44) 中条悦次 : *Toxoplasma gondii* の感染実験に関する研究. 大阪市立大学医学雑誌, 6(1) : 159~175, 1957.
- 45) 中条悦次, 岩見一郎, 桑原千年, 他 : 大阪市内に於ける住家性鼠類の *Toxoplasma* 保有率に関する研究. (1) マウス体内通過に由る *Toxoplasma* の保有率. 衛生動物, 8(2):86, 1957.
- 46) 中条悦次, 妹尾繁寿郎 : *Toxoplasma* の寄生害虫による感染実験に関する研究. (1) *Toxoplasma* 摂取家蠅による経口感染. 大阪市立大学医学雑誌, 5(1):98~105, 1956.
- 47) NICOLLE, C. and MANCEAUX, L. : Arch. I Inst. Pasteur, Tunis, 2:97~103, 1909.
- 48) ORTO, H. : Gedanken zur Epidemiologie, Therapie und Prophylaxe der menschlichen Toxoplasmose. Ztschr. f. ärztl. Fortbildg., 47(5):164~172, 1953.
- 49) PIEKRSKI, G. : Lehrbuch der Parasitologie. Berlin, Gettingen und Heidelberg, 1954.
- 50) REMINGTON, J. S. , JACOBS, K. , MELTON, L. & KATFMAN, H. E. : Chronic *Toxoplasma* infection in a human uterus. J. Parasit. 44(6):587, 1954.
- 51) ROTH, F. & PIEKARSKI, G. : Ueber die Lymphknoten-Toxoplasmose der Erwachsenen. Virchows Arch., 332(3):181~203, 1957.
- 52) SABIN, A. B. : *Toxoplasma* neutralizing antibody in human beings and Morbid conditions associated with it. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. , 51(1):6~10, 1942.
- 53) SABIN, A. B. & FELDMAN, H. : Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*). Science, 108:660~663, 1948.
- 54) SABIN, A. B. & BUCHMAN, I. : Characteristics of the *Toxoplasma* neutralizing antibody. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. , 51(1):1~6, 1942.
- 55) SANGER, L. & COLE, L. R. : Toxoplasmosis. VI. Isolation of *Toxoplasma* from milk, placenta and newborn pigs of asymptomatic carrier sows. Am. J. Vet. Res. , 16:536~539, 1955.
- 56) 瀬長良三郎 : *Toxoplasma* 慢性感染症の研究. (1) 海狸及びマウスを用いた実験. 寄生虫学雑誌, 6(3~4):283, 1957.
- 57) SEXTON, R. C. , EYLES, D. E. & DILLMAN, R. E. : Adult Toxoplasmosis. Amer. J. Med. Assoc. , 14(3):366~377, 1953.
- 58) VIVELL, O. & BUHN, W. H. : Zum Problem der Toxoplasmose in der Gravidität. Ergeb-

- nisse serologischer Untersuchungen bei fertilen Frauen sowie Stellungnahme zur Aureomycin-Prophylaxe der latenten Toxoplasmose. Aerztl. Forschg., 7(7):1/326~335, 1953.
- 59) WARREN, J. & SABIN, A. B.: The Complement fixation reaction in toxoplasmic infection. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 51(1): 11~14, 1942.
- 60) WEIGAND, W. & GLEIM, F.: SABIN-FELDMAN Test u. Komplementbindungsreaktion nach WESTPHAL zur serologischen Diagnose der Toxoplasmose. Klin. Woch., 31(11~12): 268~270, 1953.
- 61) WILDFÜHR, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der diaplazentalen Uebertragung der Toxoplasmen bei vor der Gravidität infiziertem Muttertier. Wildführ, G., Toxoplasmose: 161~167, Jena, 1954.
- 62) WOLF, A., COWEN, D. & PAIGE, B.: Human toxoplasmosis: Occurrence in infants as an encephalomyelitis verification by transmission to animals. Science, 89(2306): 226~227, 1939.

Summary

To begin with, it was observed that mice, dd-K in pure line, without exception succumbed at the 5th to 6th day after intraperitoneal inoculation with the strain RH of *Toxoplasma gondii*. The fatal infection was found to be characterized by sticky exudates, containing whitish floccular flotages which were formed of epithelial cells, leucocytes and parasites in colonial and free forms, in the peritoneal cavity. Furthermore, inflammatory lesions with enlargement of internal organs were found in the spleen and liver, being in places sticked by whitish furs. The kidney showed congestion and edema. The lungs were found to be contracted with congestion in the pleural cavity having serous, slight-yellowish and translucent exudates. There were no macroscopical changes in the heart and brain to be seen.

The presence of the parasites in the blood, brain and lungs was demonstrated by the inoculation of mice therewith, while the urine in 68 cases showed no incidence of being infected, which suggested that the organism was in essence impassable through the kidney.

The presence of the parasites, pseudocysts and free forms, in paraffin sections stained by hematoxylin-eosin method was found in the spleen and uterus by 100%, and in the liver and kidney by a fairly high rate, but it was no easy matter to demonstrate microscopically the parasites in the lungs and brain. The parasites were witnessed in the liver in 3 out of 14 fetal specimens.

Concerning the pathohistological findings in general, there were congestion, hemorrhage and edema in all organs to be seen. Especially, noticeable pathological changes were observed in the spleen, liver and uterus, representing pictures of infiltration of mononuclear and epithelial cells, associated with necrosis. The uterus in early stage of the pregnancy showed an interesting picture that the embryo was brought into confluent contact with the placenta, undergoing necrosis, and a good many pseudocysts suffering calcification were found to be scattered therein. Thus, from a pathohistological point of view, a possibility of diaplacental infection with *Toxoplasma gondii* of the fetus, and that of abortion, stillbirth

and premature delivery consequent on it were considered to be conceivable.

In any treatment tried with trichosamin (aminotroazole), lederkyn, nitromin, resochein, vitamin K, stibnal, mycillin and achromycin, there was no or few curative effect to be seen.

By request of the Psychiatric Institute at the Medical Faculty of Nagasaki University, in 71 feeble-minded children from 6 to 15 years of age the skin test with toxoplasmin was executed, and a positive reaction was obtained in 6 cases of them (8.6%). The results in full detail will be before long reported by the Psychiatric Institute.

(TOKURA, N.)

Received for publication January 27, 1960.

正 誤 表 (蒲原論文)

長崎大学風土病紀要, 1(4): 376~397, 1959年12月

頁 ・ 行			誤	正
379 頁	右列	10行目	(危険率: 51.03)	(危険率: 51.03%)
380 頁	右列	9行目	(5~17ヶ月)	(5~7ヶ月)
390 頁	右列	10行目	妊婦血清 1.0cc	妊婦血清 0.5cc
390 頁	右列	14行目	有意の布	有意の差
391 頁	表16	12行目	50..... +++++ D	50..... +++++ D
393 頁	表18	8行目	Yates 修治法	Yates 修正法
393 頁	左列	5行目	(危険率: 24.75%)	(危険率: 24.75%)
394 頁	左列	5~6行目	平均 10.11日	平均 10.11日
394 頁	右列	1行目	肺癌同様	肝癌同様
395 頁	左列	39行目	医科統計法	医学統計法
397 頁	英文	29行目	protectine aciton	protective action